

**Über die Ausscheidung organischer Säuren
im Urin
und die Wasserstoffionenkonzentration
des Harnes bei verschiedenen Arten
künstlicher Ernährung bei Säuglingen
im ersten Trimenon**

Herbert Heyer

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Über die Ausscheidung organischer Säuren
im Urin
und die Wasserstoffionenkonzentration
des Harnes bei verschiedenen Arten
künstlicher Ernährung bei Säuglingen
im ersten Trimenon**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Heyer
aus Böhmisch Leipa/Sud.

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. W. DROESE
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. WISKOTT
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 21.2.1961



IN DANKBARKEIT
MEINEN ELTERN
GEWIDMET

DISPOSITION

	Seite
I. EINLEITUNG	7
II. LITERATURÜBERSICHT	8
III. METHODIK	14
Bestimmung der organischen Säuren im Urin	15
Bestimmung des Kreatinins im Urin	17
Bestimmung der Harnsäure im Urin	17
BERECHNUNG	18
1. Organische Säuren	18
2. Kreatinin	18
3. Harnsäure	19
4. Wasserstoffionenkonzentration des Harnes	19
5. Einführung der Kreatininkorrektur	19
SIGNIFIKANZBERECHNUNG	20
IV. ERGEBNISSE	21
1. Organische Säureausscheidung im Urin und das Urin-pH bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch	21
2. Harnsäureausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen	22
3. Kreatininausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen	22
ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNGEN	
a) Der Einfluss eines Zusatzes von Milchsäure zu den Milchmischungen auf die Ausscheidung organischer Säuren im Harn und das Urin-pH	22
b) Der Einfluss eines Zusatzes von Salzsäure zu den Milchmischungen auf die Ausscheidung organischer Säuren im Harn und das Urin-pH	23
ERGEBNISSE DER SIGNIFIKANZBERECHNUNGEN	23
V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	24

	Seite
VI. SCHLUSSFOLGERUNGEN	27
VII. ZUSAMMENFASSUNG	30
VIII. ANHANG	32
LITERATURANGABEN	32
ABBILDUNGEN 1 und 2	35
ABBILDUNGEN 3 und 4	36

EINLEITUNG

Für die Aufzucht von gesunden Säuglingen ist die Frauenmilch auch heute noch die optimale Form der Ernährung. Da die Stillhäufigkeit in allen Ländern laufend abnimmt, - in den Vereinigten Staaten zum Beispiel ist die Brustfütterung von Säuglingen in den mittleren und gehobenen Bevölkerungsschichten sehr selten geworden (HYTTEN (28)) -, ist es ein dringendes Anliegen der Paediatrie eine vollsuffiziente künstliche Nahrung zu finden, die eine normale Entwicklung der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft gewährleistet. Durch Verbesserung der Gewinnung, des Transportes, der Aufbewahrung und der häuslichen Zubereitung der Kuhmilch in den vergangenen Jahrzehnten steht uns heute eine qualitativ hochwertige Milch zur Verfügung. Trotzdem liegen die Mortalität und Morbidität in unserer Zeit bei künstlich ernährten Säuglingen doppelt so hoch und höher als bei Ernährung mit Frauenmilch (GYÖRGY (24)).

Bei den Funktionen des Verdauungsapparates, des Stoffwechsels und der Nieren beim Säugling handelt es sich nach SALGE (38) um "werdende Funktionen", die sich erst im Laufe der ersten Lebensjahre, häufig auch erst später, voll entwickeln. Diesen "werdenden Funktionen" des Säuglings ist nur die Frauenmilch angepasst. Wird Kuhmilch zur Säuglingsernährung verwendet, so muss diese verändert werden. Es stehen uns eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, um eine brauchbare Säuglingsnahrung aus Kuhmilch herzustellen. In Deutschland bedient man sich zur Zeit vier verschiedener Ernährungsformen (DROESE und STOLLEY (16)): 1. Die Ernährung mit "adaptierter" Kuhmilch; es handelt sich dabei um Kuhmilch, deren Eiweiss- und Mineralgehalt der Frauenmilch angepasst wird. Durch Zusatz von Milchzucker und Fetten wird auch der Gehalt an Betriebsstoffen der Frauenmilch angeglichen. 2. Die Ernährung nach der PFAUNDLER'schen Formel mit ungesäuerten Milchmischungen. Ein gesunder Säugling erhält nach dieser Formel $P/10$ Kuhmilch und $P/100$ Kohlenhydrate mit Verdünnungsflüssigkeit auf eine Gesamtmenge von 750 ml aufgefüllt. P ist dabei das Gewicht des Säuglings in Gramm. 3. Die Ernährung mit gesäuerter $2/3$ -Milch und 4. die Ernährung mit $2/3$ - $4/5$ -Milchmischungen aus ungezuckerter Kondensmilch mit Zusatz von 4 - 5 % Kochzucker.

Wie die klinische Erfahrung zeigt, sind diese Nahrungen ausreichend, wenn man das Massen- und Längenwachstum und die Häufigkeit von Durchfallserkrankungen als Masstab nimmt. Aufgabe der wissenschaftlichen Paediatrie ist es aber, eine künstliche Nahrung zu finden, "die Bau-, Betriebsstoffe, Vitamine und Spurenelemente in ausreichender Menge enthält, den Verdauungsapparat, den Stoff-

wechsel und die Nieren möglichst wenig belastet und ein Optimum an geistiger und körperlicher Entwicklung, Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft gewährleistet." (DROESE und STOLLEY (16)). Um dieses Ziel zu erreichen, sind an gesunden Säuglingen umfassende klinische Beobachtungen und langfristige Stoffwechselbilanzuntersuchungen durchzuführen. Das Verhalten des Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiss- und Mineralstoffwechsels und die Funktionen der wichtigsten Stoffwechselorgane, nämlich Leber und Niere müssen bei verschiedenen künstlichen Nahrungen untersucht werden. Die Untersuchungsergebnisse in Verbindung mit der klinischen Beobachtung können uns dann einen Aufschluss darüber geben, welche Zusammensetzung der künstlichen Ernährung für junge, gesunde Säuglinge optimal ist.

Solche Fragen werden von DROESE und STOLLEY an der Universitätskinderklinik München seit mehreren Jahren in langfristigen Bilanzuntersuchungen an gesunden Säuglingen geprüft. Im Rahmen dieser Untersuchungen bestimmte ich die Menge der ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin und die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes.

LITERATURÜBERSICHT

In einer seiner Arbeiten über die Säureausscheidung im Urin bringt BROCK (9) eine Zusammenstellung verschiedener Autoren über die organischen Säurenwerte im Harn (als Bruttowerte ohne Korrektur) bei Säuglingen, die mit Frauenmilch und Kuhmilchmischungen ernährt wurden. Ausgedrückt in n/10 ml organischer Säure/kg Körpergewicht liegen die Säurenwerte bei Frauenmilchernährung zwischen 10,2 und 15,0 ml n/10 organischer Säure/kg Körpergewicht. Bei künstlicher Ernährung werden von BROCK zwei Gruppen unterschieden. Bei der ersten Gruppe mit einem Gesamtstickstoffgehalt im Urin unter 0,3 g/kg Körpergewicht liegen die organischen Säurenwerte zwischen 11 und 16 ml n/10 organische Säure/kg Körpergewicht; bei der zweiten Gruppe mit einem Gesamtstickstoff über 0,4 g/kg Körpergewicht liegt die organische Säureausscheidung zwischen 19,7 und 21,7 ml n/10 organische Säure/kg Körpergewicht. CSAPO (13) fand in seinen Untersuchungen ebenfalls, dass die Ausscheidung organischer Säuren bei gesunden Kindern bei 10 ml n/10 organischer Säure/kg Körpergewicht liegt. Auch YLLPÖ (nach STENSTRÖM (51)) bestätigt, dass künstlich ernährte Kinder gegenüber mit Frauenmilch ernährten eine absolut vermehrte Säureausscheidung im Urin aufweisen. BRANNING (6) verglich die Ausscheidung organischer Säuren von Frühgeborenen und gesunden Erwachsenen. Bei den Frühgeborenen war die Ausscheidung der organischen Säuren 2 - 5 mal grösser pro Gewichtseinheit. Nä-

hier befasste er sich mit dem Milchsäureanteil, der 20 % von den insgesamt ausgeschiedenen organischen Säuren betrug. Bei Reifgeborenen stellte RÄIHÄ (37) aussergewöhnlich grosse Mengen an organischen Säuren im Urin fest. Besonders hoch war während der ersten 24 Stunden nach der Geburt die Ausscheidung an Brenztraubensäure. Die Brenztraubensäureausscheidung nimmt später ab, während die Milchsäure in den folgenden Lebenswochen in gleicher Höhe ausgeschieden wird. In einer kürzlich erschienenen Arbeit berichten ZWEYMÜLLER und Mc CANCE (55) über papierchromatographische Untersuchungen organischer Säuren in fetalen und Neugeborenenharnen. Die Autoren konnten insgesamt 16 organische Säuren identifizieren; Brenztraubensäure befand sich nicht darunter. Vier weitere organische Säuren betrachten sie als noch nicht sicher bestimmt. Ein auffälliges Verhalten zeigte die Milchsäure; die Milchsäure war im fetalen Harn und im Harnchromatogramm des ersten und zweiten Lebenstages mit Sicherheit nachzuweisen. Vom 4. Tag an war die Milchsäure dagegen nur noch schwach oder überhaupt nicht mehr feststellbar.

Bei künstlicher Ernährung herrscht nach den Untersuchungen von GYÖRGY (23) eine acidotische Stoffwechselrichtung vor. Die Säureausscheidung ist beim Flaschenkind grösser als beim Brustkind. Diese grössere Säureausscheidung wird nach GYÖRGY hervorgerufen durch die konzentriertere Ernährung des Flaschenkindes. GYÖRGY ist weiter der Meinung, "dass die erhöhte Säureausscheidung nach konzentrierter Kost in erster Linie mit dem Mangel an Wasser und mit der Konzentrationsarbeit der Nieren und nicht mit Schädigungen im intermediären Zellstoffwechsel in Zusammenhang steht". HOTTINGER (26, 27) befasste sich mit dem Einfluss der einzelnen Nahrungsbestandteile auf die Ausscheidung organischer Säuren (A.o.S.) im Urin. Er fand, dass junge Säuglinge, die beinahe im Eiweissminimum gedeihen, bei überreichem Stickstoffangebot der Nahrung eine erhöhte A.o.S. aufweisen. Bei älteren Säuglingen dagegen hat weder besonders eiweissarme noch besonders stickstoffreiche Nahrung bedeutenderen Einfluss auf die Grösse der A.o.S. Durch überreiches Fettangebot bzw. durch Kohlenhydratzusatz zu eiweissreicher Nahrung werden die ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin erniedrigt. BROCK (8) untersuchte die Ausscheidungsverhältnisse der organischen Säuren bei Ernährung mit Frauenmilch und Kuhmilchgemischen und stellte ebenfalls fest, dass Brustkinder einen niedrigen, die mit Kuhmilchgemischen ernährten Kinder einen hohen organischen Säurenwert im Urin aufweisen. Bei Zulage von Eiweiss in Form von Nutrose zur Frauenmilch stieg die A.o.S. im Urin an. BROCK (8) fasst wegen der engen Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Stickstoff und organischen Säuren die letzteren als einen der völligen Oxydation entgangenen Bruchteil des Eiweissmoleküls auf. "Bei natürlicher Ernährung", schreibt er weiter, "dürfte sich der Säugling, wenn man die zum Ansatz verwendete Eiweissmenge vom Nahrungs-eiweiss abrechnet, wohl etwa im

Zustände des Eiweissminimums befinden. Die Säurenwerte bei Frauenmilchernährung würden demnach etwa der endogenen Säureausscheidung entsprechen, die bei höherem Eiweissgehalt der Nahrung ausgeschiedene Säuremenge würde sich aus der endogenen plus einer exogenen Ausscheidung zusammensetzen". BROCK kommt auf Grund dieser Arbeit zu der Annahme, dass die organischen Säuren des Harnes dem Eiweisstoffwechsel entstammen. In einer späteren Arbeit änderte BROCK (9) seine Meinung dahingehend, dass die A.o.S. im Urin nicht, wie zuerst von ihm angenommen, von der Eiweissaufnahme, sondern vom Eiweissumsatz abhängt. Erst Eiweissumsätze von etwa 0,4 g/kg Körpergewicht an pflegen die organische Säureausscheidung im Sinne eines plötzlichen Anstieges zu beeinflussen. Er weist weiter darauf hin, dass für die Säuglingspathologie die acidotische Wirkung hoher Eiweissumsätze praktische Bedeutung hat, weil über 0,4 g/kg Körpergewicht liegende Umsätze bei künstlicher Ernährung an der Tagesordnung sind. In von KRUSE und STERN (31) durchgeführten Untersuchungen wiesen die organischen Säuren unter Belastung mit verschiedenen Nährstoffen nur geringe Schwankungen auf; auf Plasmonzulage stiegen sie am stärksten an, Rohrzucker veranlasste eine geringere Erhöhung; Fettzulage rief eine geringe Abnahme hervor. Die gleiche Wirkung des Fettes auf die organische Säureausscheidung beobachteten auch BROCK und HOFFMANN (10). SIWE (46) fand dagegen keinen deutlichen Einfluss auf die A.o.S. bei Kohlenhydrat- oder Fettzulagen.

LANDSBERGER (32) bestätigte ebenfalls eine massige Abhängigkeit der A.o.S. von dem Eiweissgehalt der Nahrung, zog aber in Zweifel, ob die höhere Säureausscheidung bei Kuhmilchernährung wirklich auf dem höheren Eiweissgehalt der Kuhmilchmischungen beruht, da die Bestimmungen der ausgeschiedenen organischen Säuren im Harn bei dieser Art der Ernährung durch einen Bikarbonatfehler entstellt sind. Nach BUDDE (11) führt eine Steigerung des Eiweissgehaltes der Nahrung, wie sie unter den üblichen Bedingungen der Säuglingsernährung vorkommt, zu keiner wesentlichen Erhöhung der Menge der ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin. Erst ungewöhnlich hohes Eiweissangebot bewirkte in ihren Untersuchungen eine Steigerung der organischen Säureausscheidung im Harn. Bei Ernährung Frühgeborener mit Säuremilchen und adaptierter Kuhmilch (Humanamilch) fand sich bei den mit Säuremilchen ernährten Säuglingen eine um 25 % höher liegende A.o.S. im Urin. Dabei war der Gehalt der Säuremilchen an organischen Säuren mindestens um die Hälfte, der Eiweissgehalt um das Doppelte höher als bei adaptierter Kuhmilch (DROESE (15)).

Lo BIANCO (3) und SCHIAVINI und NEBBIA (42) kamen bei ihren Untersuchungen über die Ausscheidung von Aminosäuren bei Frühgeborenen und reifen Säuglingen zu unterschiedlichen Ergebnissen. BIANCO fand eine höhere Amino-

säurenausscheidung bei künstlich ernährten Kindern gegenüber an der Brust ernährten und eine geringere Aminosäurenausscheidung bei Frühgeborenen als bei Reifgeborenen. Ebenfalls konnten SCHIAVINI und NEBBIA eine Abhängigkeit der Aminosäurenausscheidung von der Art der Ernährung nachweisen. Dagegen schieden in ihren Untersuchungen Frühgeborene mehr Aminosäuren aus als die Reifgeborenen, eine Feststellung, die auch von GOEBEL (21) gemacht wurde. Im Harn Neugeborener fanden BICKEL und SOUCHON (4) eine erhöhte Aminosäurenausscheidung. In ihren Untersuchungen erreichte die Aminosäurenausscheidung bereits am 7. Lebenstag die Höhe des späteren Säuglingsalters. Die Autoren machen dafür im wesentlichen die funktionelle Unreife der Leber und die nur langsam reifende Tubulusfunktion der Nieren des Säuglings verantwortlich. Sie beobachteten auch, dass Frühgeborene in Bezug auf ihr Körpergewicht im allgemeinen mehr Aminosäuren ausschieden als ältere Säuglinge.

Von HOTTINGER (26) wurde darauf aufmerksam gemacht, dass von oral verabreichten organischen Säuren ein für jede Säure verschiedener Anteil verbrannt wird. So werden selbst grosse Mengen Zitronensäure zu 95 % verbrannt. Demgegenüber ruft Milchsäure, als Buttermilch verfüttert, eine bedeutend stärkere Erhöhung der A.o.S. als Zitronensäure im Harn hervor. SMITH (48) fand bei Zulage freier Zitronensäure eine geringere Ausscheidung derselben im Urin als in den Kontrollperioden. Da Zitronensäure nicht gespeichert werden kann, nimmt SMITH an, dass die freie zugesetzte Zitronensäure die Synthese neuer Zitronensäure im Organismus hemmt. Ein ähnliches Verhalten der Milchsäure war früher schon von FASOLD (18) beschrieben worden. Bei kurzfristiger Zulage von Milchsäure zur Nahrung bei künstlich ernährten Säuglingen ging die A.o.S. zurück verbunden mit einer Alkalisierung des Harnes und einer erhöhten Ausscheidung von Bikarbonat und Ammoniak. Diese Erscheinung deutet er als Ausdruck einer Acidose im Stoffwechsel, denn die gesteigerte Ammoniakausscheidung wird ausgelöst, um Anionen zu neutralisieren. Auf diese Weise spart der Organismus Bikarbonat, das zur Neutralisation der nicht ausgeschiedenen Milchsäure verwendet wird. Die Beobachtung, dass Salze organischer Säuren, ebenso freie organische Säuren oral verabreicht den Urin alkalisch machen, konnte auch HOTTINGER (26) machen. FASOLD (18) vermutet, dass eine Acidose mässigen Grades auch durch Milchsäurevollmilch hervorgerufen wird, und dass hierauf die auffallend günstigen Ernährungserfolge dieser Kostform zu beziehen sind. BUDDE (11) (bei vier Monate alten Kindern) sowie BROCK (9) sahen nach Verfütterung von Calcium lacticum bzw. grossen Mengen Milch- und Essigsäure keine Erhöhung der organischen Säurenausscheidung im Urin. Nach BRAHDY (5) soll oral zugeführte Milchsäure in der Leber festgehalten werden. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von FASOLD konnten FORSCHNER-BÖKE und HOTTINGER und HOTTINGER (19) eine Säuerung des Urines während Milchsäuregaben feststellen. Erstreckte

sich der Milchsäurezusatz über einen längeren Zeitraum, so wurde die zugeführte organische Säure weitgehend abgebaut, sodass im Harn keine vermehrte A. o. S. beobachtet werden konnte. Bei Verfütterung grosser Milchsäuremengen über einen Zeitraum von jeweils 2 Tagen an ältere Kinder im Alter von 5 und 8 Jahren wurde die A. o. S. deutlich erhöht, bei weitem das Hauptkontingent der eingeführten Milchsäure wurde aber im Organismus verbrannt. Die Milchsäurebestimmungen im Urin ergaben, dass die erhöhte A. o. S. nur teilweise durch unverändert ausgeschiedene Milchsäure bedingt war. Die gesteigerte Ausfuhr an Aminosäuren spricht dafür, dass die erhöhte A. o. S. durch intermediäre Stoffwechselverschiebungen hervorgerufen wurde. Die Verfütterung einer körperfremden organischen Säure - wie z. B. der Oxy-isobuttersäure - liess die A. o. S. im Urin sehr stark anschwellen. Die ausgeschiedenen organischen Säuren übertrafen die verfütterten Mengen um ein Beträchtliches.

MARRIOTT (34), der den Zusatz von Milchsäure zur Kuhmilch als erster empfohlen hat, ging von der Vorstellung aus, dass schwache organische Säuren der Milch zugesetzt durch Schonung der Salzsäurebildung im Magen und durch Anreizung der Gallen- und Fermentbildung Kuhmilcheiweiss und Kuhmilchfett für den Säugling verträglicher machen.

BEUMER (2) sieht in der von MARRIOTT angegebenen Milchsäurevollmilch die sicherste Art der Säuglingsernährung, deren Verwendung er auch für das früheste Säuglingsalter empfiehlt, und zwar nicht nur als Dauernahrung, sondern auch als Heilnahrung. Insbesondere stellt nach BEUMERs Meinung die Milchsäure einen Garantiefaktor dar, der nicht zu unterschätzen ist (antidyspeptischer Sicherheitsfaktor).

SCHIFF und MOSSE (45) und SCHIFF und GOTTSTEIN (44) fanden bereits in den zwanziger Jahren, dass nach Verabreichung von sauren Milchmischungen die Magensekretionsleistung nicht geringer wird, dass eine Erhöhung der Acidität im Duodenum nicht zu erreichen ist, und dass die therapeutische Wirksamkeit der Buttermilch nicht auf eine Verringerung der Coliflora im Darm zurückgeführt werden kann. In einem Teil der Fälle konnten sie sogar eine Erniedrigung der Blutalkalireserve nach Verabreichung von Säuremilch feststellen. DROESE und STOLLEY (16) machten die gleiche Beobachtung bei Zusatz von Milchsäure zur Nahrung bei einer Anzahl von mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen. Es trat eine metabolische Acidose mit erniedrigter Alkalireserve, hohem Chlor und Reststickstoff im Blut auf.

Nach Calciumchlorid-Fütterung fand HOTTINGER (26) eine erhöhte A. o. S. im Harn. Nach Verabreichung von Alkali in Form von Natriumbikarbonat konnte BUDDE (11) eine vermehrte A. o. S. im Urin nachweisen. Zu dem gleichen Ergeb-

nis kamen FASOLD (17) und FORSCHNER-BÖKE und HOTTINGER und HOTTINGER (19). Diese Autoren sahen dagegen bei Zulagen starker anorganischer Säuren eine Herabsetzung der organischen Säureausscheidung. MUROMA (35) stellte ebenfalls fest, dass schon die Zufuhr geringer Mengen anorganischer Säuren die Ausscheidung der organischen durch die Nieren unterbindet. Nach FASOLD (17) kann die A. o. S. im Harn unabhängig von der Stoffwechsellage durch Alkali- bzw. anorganische Säurenverabreichung beliebig eingestellt werden.

SCHEER (39) gab 1922 zur Behandlung von spasmophiliekranken Säuglingen die Verwendung von Salzsäuremilch an. Es wurde 740 g rohe Milch durch Zusatz von n/10 Salzsäure auf 1000 g verdünnt und mit einem Zusatz von 4 % Nährzucker an die Säuglinge verfüttert. Später führte der gleiche Autor zusammen mit MÜLLER und SALOMON (41) eine andere Vorschrift an. Nach dieser neuen Vorschrift werden 600 ml Milch mit 400 ml n/10 Salzsäure versetzt und 5 % Zucker zugefügt. Diese Milchmischung erniedrigte nicht nur die elektrische Erregbarkeit, sondern besserte auch meist prompt die klinischen Symptome. Der Chlorstoffwechsel wurde nicht wesentlich beeinflusst, dagegen erfolgte eine vermehrte Phosphatausscheidung durch die Nieren. Die Acidität des Urines stieg an. Zur Behandlung der exsudativen Diathese verwendete SCHEER (40) eine Salzsäuremilch, die er durch Zugabe von 10 ml n/1 Salzsäure zu 250 ml Voll- oder 2/3-Milch herstellte. Während v. BERNUTH und DUKEN (1) eine unbedenkliche Verabreichung von Salzsäuremilch befürworten, da sie in ihren Untersuchungen keine schweren anatomischen Veränderungen der Nieren durch Salzsäuremilch feststellen konnten, fanden STOLLEY und DROESE (52) bei Zulage von Salzsäure entsprechend der SCHEER'schen Cutanmilch bei mit 4/5- und 1/2-Milch ernährten Säuglingen, dass in beiden Fällen die Fähigkeit der Säuglingsniere, Säuren auszuschcheiden, weit überschritten wurde, sodass im Stoffwechsel eine Acidose mit Erhöhung von Chlor und Reststickstoff und starker Erniedrigung der Alkalireserve auftrat. Im Urinsediment fanden sich deutliche Zeichen der Nierenreizung.

Besteht eine acidotische Stoffwechsellage, so kann diese nach BROCK (7) auf einem Übermass an organischen Säuren beruhen. Diese Säurenbildung im intermediären Stoffwechsel geht nun nach GYÖRGY (23) mit der Säureausscheidung im Urin parallel. Als erste haben v. PFAUNDLER (36) und später YLLPÖ (54) darauf hingewiesen, dass sich Frühgeborene und junge Säuglinge im Zustand einer metabolischen Acidose befinden, und dass eine grosse Labilität im Säuren-Basenhaushalt vorliegt. Mc CANE und v. FINCK(12) beziehen diese Acidose auf die Unfähigkeit der Frühgeborenniere, Phosphat genügend zu konzentrieren, und auf die Anhäufung organischer Säuren als Folge einer Unreife vor allem im Kohlenhydratstoffwechsel. Bei Frühgeborenen ist nach SMITH (49) die ungewöhnliche Erhöhung der organischen Säuren im Blut bemerkenswert (3 mÄq/l Plasma bei Neugeborenen gegenüber 17,8 mÄq/l bei gesunden Frühgeborenen).

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 21 gesunden, männlichen Säuglingen von der ersten Lebenswoche bis zum Ende des ersten Trimenon durchgeführt. Zehn Säuglinge wurden mit einer aus e:aporierter Milch (Glücksklee-Milch der Glücksklee-Werke Hamburg) hergestellten 4/5-Milch mit 4 % Zucker aufgezogen. Elf Säuglinge erhielten nach der PFAUNDLER'schen Formel zuerst eine 1/2- später eine 2/3-Milch, die aus Milchpulver (Alpenbote der Allgäuer Alpenmilch AG) bereitet wurde mit 5 % Zucker- und 2 % Mondaminzusatz auf die Gesamttrinkmenge. Die 4/5-Milch ist eine eiweissreiche, kohlenhydratarme Milchemischung, die in 100 g Nahrung 3,0 g Fett, 2,57 g Eiweiss und 7,8 g Kohlenhydrate enthält. Die 1/2- bzw. 2/3-Milch ist eiweissarm und kohlenhydratreich; sie enthält in 100 g Nahrung 1,55 g bzw. 2,1 g Fett, 1,75 bzw. 2,34 g Eiweiss und 9,25 bzw. 10 g Kohlenhydrate. Ein 5 - 6 Wochen alter Säugling erhält bei 4/5-Milchernährung 10 % weniger Wasser und 30 % weniger Kohlenhydrate aber 40 % mehr Eiweiss und 30 % mehr Mineralien als ein gleichaltriger isokalorisch mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährter Säugling (STOLLEY und DROESE (52)). Bei der Aufzucht der Säuglinge ergab sich bei Ernährung mit 4/5-Milch, dass die nach BUDIN vorgeschriebene Milchmenge von 100 g/kg Körpergewicht immer überschritten werden musste, um den Energiebedarf zu decken. Die Eiweissaufnahme lag bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen zwischen 4 - 4,5 g/kg Körpergewicht/Tag, bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten zwischen 3 - 3,5 g/kg Körpergewicht/Tag. Beide Gruppen resorbierten von diesem Eiweiss 85 - 90 %. Auch die prozentuale Stickstoffretention war in beiden Gruppen gleich gross. Von 50 % in der Neugeborenenperiode sank sie kontinuierlich auf 20 % bis zum Ende des ersten Lebensvierteljahres ab (DROESE und STOLLEY (16)).

Im Rahmen der Bilanzuntersuchungen wurde auch die Wirkung von Zusätzen von organischer und anorganischer Säure auf die A.o.S. im Urin untersucht. Bei zwei Säuglingen wurde über einen Zeitraum von zweimal 5 Tagen der Milch n/10 Salzsäure entsprechend den Angaben von SCHEER für seine Salzsäuremilch zugefügt (400 ml n/10 Salzsäure auf 600 ml Vollmilch). Elf Säuglinge erhielten über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 Tagen eine 10 %ige Milchsäure und zwar nach den Angaben von Mc KIM MARRIOTT (34) 6 g auf 100 ml Milch. Bei den Säurezusätzen handelt es sich um Mengen, wie sie in der Paediatric in gesäuerten Milchemischungen oder anderen Heilnahrungen üblich sind.

Der ausgeschiedene Urin wurde als 24-Stundenmenge gesammelt, wobei peinlich darauf geachtet wurde, dass keine Verluste entstanden. Von dem im Eisschrank unter Paraffin- und Thymolzusatz aufbewahrten Urinen wurden die für die einzelnen Bestimmungen notwendigen Mengen entnommen und die Ergebnisse auf die Gesamturinmenge berechnet.

Bestimmung der organischen Säuren im Urin

Die Bestimmung der organischen Säuren im Urin wurde nach der Methode von VAN SLYKE und PALMER (47) vorgenommen. Unter der Voraussetzung, dass die im Urin vorhandenen organischen Säuren bei pH 8 nur als Salze, bei pH 2,7 nur als freie Säuren vorhanden sind, und dass ein Mol organischer Säure äquivalent ist einem Mol starker anorganischer Säure, entsprechen die zwischen pH 8 und 2,7 bei der Titration verbrauchten Mole anorganischer Säure den im Urin vorhandenen Molen organischer Säure. Zur Titration wird 0,2 n Salzsäure verwendet. Die Menge, die verbraucht wird, um das pH einer vorbehandelten Urinvorlage von pH 8 auf pH 2,7 zu verschieben, dient zur Berechnung der vorhandenen organischen Säuren.

Die Originalmethode verwendet als Indikatoren Phenolphthalein und Tropaeolin 00, deren Umschlagspunkte nach VAN SLYKE und PALMER (47) bei pH 8 und pH 2,7 liegen. Nach den wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (53) schlägt das Phenolphthalein von rot nach farblos zwischen pH 10 und pH 8,3, das Tropaeolin 00 von gelb nach rot zwischen pH 2,6 und 1,4 um. Der Farbumschlag erstreckt sich bei beiden Indikatoren über ein grösseres pH-Intervall. Die für uns wichtigen pH-Werte liegen nicht einmal innerhalb dieser Intervalle. Da mir zur pH-Messung der Urine eine Messelektrode zur Verfügung stand, nahm ich von der Verwendung der Indikatoren bei der Bestimmung der organischen Säuren im Urin Abstand. Ich arbeitete mit einer Glaselektrode und einem direkt anzeigenden pH-Meter Type 12 der Firma Ludwig PUSL, München. Der pH-Bereich lag zwischen 0 und 14. Das Gerät arbeitete mit einer Genauigkeit von $\pm 0,02$ pH. Die gemessenen pH-Werte wurden auf Raum- und nicht auf Körpertemperatur bezogen. Die Raumtemperatur betrug durchschnittlich zwischen 18 und 20°.

Die ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin wurden in folgender Weise bestimmt: Zur Fällung der Karbonate und Phosphate wurden 40 oder 70 ml Urin mit 0,8 oder 1,4 g Calciumhydroxyd versetzt, unter gelegentlichem Umrühren 15 Minuten stehen gelassen und dann filtriert. Je nach der Menge des Filtrates wurden 25 oder 12,5 ml in ein Becherglas überführt. Ohne jeden weiteren Zusatz wurde das vorgelegte Filtrat durch Zugabe von 0,2 n Salzsäure unter Kontrolle der Messelektrode auf ein pH von 8 eingestellt und weiter soviel 0,2 n Salzsäure zugegeben, bis ein pH von 2,7 erreicht war. Die zwischen pH 8 und 2,7 verbrauchte 0,2 n Salzsäure diente zur Berechnung der ausgeschiedenen organischen Säuren.

VAN SLYKE und PALMER (47) und später BROCK (7) haben darauf hingewiesen, dass man bei der angeführten Methode die verbrauchte Salzsäuremenge nicht ohne weiteres auf organische Säuren beziehen kann. BROCK (7) schreibt in seiner

Arbeit, "dass von den bekannten schwachen Basen des Harnes Kreatinin zu 99 %, Kreatin zu 60 %, Ammoniak zu 6 % durch die besprochene Titration erfasst werden. Eine besondere Bewandnis hat es mit den Aminosäuren wegen ihrer Eigenschaft als Ampholyte. Ihr Säureanteil wird zu 3 %, der Basenanteil zu 37 % in abgerundeten Zahlen bestimmt, sodass also ihr Salzsäureverbrauch 40 % ihrer molaren Konzentration entspricht. Aus dem Ausgeführten folgt, dass man also das Titrationsergebnis korrigieren muss, wenn man es ausschliesslich auf die organischen Säuren beziehen will. Nach den Angaben von VAN SLYKE und PALMER muss man durchschnittlich vom Bruttowert beim Erwachsenen 36 % abziehen und zwar 20 % für Kreatinin und Kreatin und 16 % für Aminosäuren". In Untersuchungen an Säuglingsurinen stellte BROCK ebenfalls fest, dass der Abzug für Kreatinin-Kreatin und Aminosäuren 36 % beträgt. Allerdings ist die Verteilung umgekehrt wie beim Erwachsenen nämlich 3 - 6 % für Kreatinin-Kreatin, 30 % für Aminosäuren. BROCK (7) hält auch die Einführung eines Korrekturwertes für Ammoniak besonders beim Säugling für notwendig. HOTTINGER (26) dagegen führt an, dass man nach VAN SLYKE und PALMER für Ammoniak keine Korrektur anbringen soll, "da der Umstand, dass man die organischen Säuren als Ammoniumsalze titriert, die Resultate der Titration dem theoretisch richtigen Wert näher bringt, trotzdem etwa 4 - 6 % des Ammoniaks durch die Titration erfasst werden". LANDSBERGER (32) weist daraufhin, "dass der an sich schon kleine Ammoniakfehler noch mehr an Bedeutung dadurch verliert, dass beim halbstündigen Stehen und Filtrieren des stark alkalisierten Harnes eine nicht erfassbare, aber erhebliche Menge Ammoniak entweicht".

BUDDE (11), GAMBLE (20) und LANDSBERGER (32) haben wahrscheinlich gemacht, dass eine weitere Fehlerquelle im Bikarbonat des Harnes liegt. Das Bikarbonat wird nämlich nicht vollständig durch das Calciumhydroxyd ausgefällt, passiert das Filter und wird mittitriert. Je saurer ein Urin ist, um so weniger Bikarbonat enthält er, sodass bei sauren Urinen der Bikarbonatfehler bei der Titration keine Rolle mehr spielt. BUDDE (11) fand immer in sauren Urinen einen praktisch zu vernachlässigenden Betrag an Kohlensäure. Das gilt auch für Harn, die in nativem Zustand keine Kohlensäure enthalten. Sie schloss daraus, dass diese Kohlensäure aus dem zur Fällung verwendeten Calciumhydroxyd stammt.

Der Bikarbonatfehler spielte bei unseren Untersuchungen keine Rolle, da die Bestimmungen nur an Urinen vorgenommen wurden, deren pH unter 6,5 lag. Auf die Einführung einer Ammoniakkorrektur wurde verzichtet. Die Aminosäuren wurden in unseren Versuchen nicht bestimmt. Nur für das Kreatinin wurde eine Korrektur eingeführt, wie weiter unten beschrieben.

Um zu prüfen, mit welcher Genauigkeit die Methode zur Bestimmung organischer Säuren im Urin arbeitet, fügten wir bekannte Mengen Milchsäure verschiedenen

Urinen zu. Unsere Titrationswerte lagen zwischen 95 und 102 %. Die zugesetzte Milchsäuremenge setzten wir unter Berücksichtigung des jeweiligen Faktors und der Dissoziationskonstante gleich 100 %.

Bestimmung des Kreatinins im Urin

Das Kreatinin wurde nach der JAFFÉ'schen Methode bestimmt (DÍRR (14), Klinische Photometrie mit dem Pulfrich-Photometer (29), HINSBERG-LANG (25)). In den wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (53) wird angeführt, dass die JAFFÉ'sche Probe für die Kreatininbestimmung nach KOSTIK und RABEK (30) nicht ganz spezifisch ist, sondern dass zum Beispiel auch das Natriumsalz der Brenztraubensäure mitreagiert. Dieser Fehler kann jedoch bei unserer Bestimmung vernachlässigt werden. Die JAFFÉ'sche Probe beruht darauf, dass sich aus Kreatinin und Pikrinsäure in alkalischer Lösung ein rotes Kondensationsprodukt bildet, das kolorimetrisch mit einer Kreatininstammlösung bekannter Konzentration verglichen wird. Eine 1,2 %ige (kalt gesättigte) Lösung reiner Pikrinsäure in Wasser und 10 %ige Natronlauge dienen als Reagenzien. Der zu untersuchende Harn wird, sofern er trüb ist, vorher zentrifugiert. Störende Bestandteile wie Aceton, Acetessigsäure, Schwefelwasserstoff oder grössere Mengen Eiweiss müssen entfernt werden. 1 ml des klaren Harnes werden in einen 100 ml Messkolben pipettiert und mit 20 ml 1,2 %iger Pikrinsäure versetzt. Nach Zugabe von 1,5 ml 10 %iger Natronlauge schüttelt man gut um, lässt 10 Minuten stehen und füllt mit destilliertem Wasser zur Marke auf. Die Ablesung muss innerhalb von 5 Minuten nach dem Auffüllen erfolgen. Die Kreatininstammlösung, hergestellt aus 0,1 g reinem Kreatinin in 20 ml 0,1 n Salzsäure aufgelöst und in einem Messkolben mit destilliertem Wasser auf 100 ml verdünnt (1 mg Kreatinin/1 ml) (14), dient zur Aufstellung einer Eichkurve. Der bei 2 cm Schichtdicke und Filter S 53 am Photometer ermittelte Extinktionswert ergibt aus der Eichkurve die Kreatininkonzentration des untersuchten Harnes in mg/100 ml.

Bestimmung der Harnsäure im Urin

In ergänzenden Untersuchungen wurde der Anteil der Harnsäure an den ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin bei jeweils einem mit 4/5-Milch und einem mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säugling täglich im 24-Stundenurin bestimmt. Wir bedienen uns dabei folgender Methode (29): Zu 2 ml eines 1 : 10 oder 1 : 5 verdünnten Harnes werden 2 ml destilliertes Wasser, 1,8 ml 22 %ige Natriumkarbonatlösung und 0,2 ml Harnsäurereagenz nach FOLIN-DENIS gegeben. Nach genau 8 Minuten (Messung mit der Stoppuhr!) wird bei 1 cm Schichtdicke und Filter S 57 photometriert. Aus der gefundenen Extinktion wird aus einer

Eichkurve die Harnsäure in mg/100 ml abgelesen. Zur Aufstellung der Eichkurve stellten wir eine HarnsäurestammLösung her; und zwar wurden 9 g Dinatriumphosphat und 1 g Mononatriumphosphat in 250 ml heissem Wasser aufgelöst und 200 mg reine Harnsäure zugefügt. Nach Abkühlen und Zugabe von 1,4 ml Eisessig wurde auf 1000 ml aufgefüllt. Die Konzentration dieser Standardlösung betrug 20 mg Harnsäure/100 ml. Sie wurde jeweils sofort verwendet, sodass sich ein Zusatz von Chloroform zur Konservierung erübrigte. Die Ablesungen an der Eichkurve führten wir bei Verwendung des Harnsäurereagens nach FOLIN-DENIS nur bis zu einem Wert von 7 mg Harnsäure/100 ml durch. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, den Harn 1 : 10 bzw. 1 : 5 zu verdünnen.

BERECHNUNG

Alle gefundenen Werte - organische Säuren, Kreatinin, Harnsäure - wurden auf Milliäquivalent (mÄq) berechnet. Dies geschah in folgender Weise:

1. Organische Säuren

Zur Titration bei einer Vorlage von 25 ml Filtrat werden a ml 0,2 n Salzsäure verbraucht. Von diesen a ml sind 0,7 ml als Korrektur für die Titration des reinen Wassers abzuziehen. Da 1 ml 0,2 n Salzsäure der gleichen Menge organischer Säure äquivalent ist, werden in 25 ml Vorlage (a - 0,7) ml 0,2 n organische Säure gefunden. b sei die Urintagesmenge in ml, dann sind in ihr $\frac{(a - 0,7) \cdot b}{25}$ ml 0,2 n organische Säuren oder da eine 0,2 n Lösung in 1000 ml 200 mÄq enthält, sind in der Urintagesmenge

$$\frac{(a - 0,7) \cdot b}{125} \text{ mÄq organische Säuren.}$$

a = verbrauchte 0,2 n Salzsäure in ml

b = Urintagesmenge in ml

2. Kreatinin

An der Eichkurve werden abgelesen c mg Kreatinin/100 ml. Nach VAN SLYKE und PALMER (47) verhält sich bei der Titration eine 0,1 m Kreatininlösung wie eine 0,1 n organische Säure, d.h., bei einem Molekulargewicht von 113,12 entsprechen 113,12 mg Kreatinin einem mÄq. In b ml Uringesamtagesmenge sind dann $\frac{b \cdot c}{100}$ mg Kreatinin enthalten oder

$$\frac{b \cdot c}{11312} \text{ mÄq Kreatinin}$$

b = Uringesamttagesmenge in ml

c = Kreatinin in mg/100 ml

3. Harnsäure

Die Harnsäure wird ebenfalls an den Eichkurven in mg/100 ml abgelesen. Nach GROSSE-BROCKHOFF (22) können von den drei OH-Gruppen mit Doppelbindung insgesamt drei H-Ionen abdissoziieren. Bei einem Molekulargewicht von 168,11 entsprechen dann 56,04 mg Harnsäure einem mÄq. Abgelesen werden d mg Harnsäure/100 ml; in der Uringesamttagesmenge sind dann $\frac{b \cdot d}{5604}$ mÄq Harnsäure enthalten.

4. Wasserstoffionenkonzentration des Harnes

Bei dem pH handelt es sich definitionsgemäss um den negativen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration. Wir mussten deshalb für die pH-Mittelwertsberechnungen durch Delogarithmieren die absoluten Werte der Wasserstoffionenkonzentration ermitteln (LEHMANN (33)).

5. Einführung der Kreatininkorrektur

Von den ermittelten mÄq organischer Säure wurden die gefundenen Kreatininwerte des gleichen Tages immer als Korrektur abgezogen. Die daraus resultierenden Endwerte an mÄq organischer Säure dienten zu allen weiteren Berechnungen.

Nach SMITH (50) steht die Nierenleistung nicht zum Körpergewicht sondern zur Körperoberfläche in Beziehung. Die im 24-Stundenharn ausgeschiedenen organischen Säuren wurden deshalb in Milliäquivalent (mÄq)/qm Körperoberfläche berechnet. Um einen Einblick in die tägliche Ausscheidung von organischen Säuren und die Wasserstoffionenkonzentration im Urin bei den mit 4/5- und bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen zu erhalten, wurden die Werte jeweils gesondert nach Lebenstagen zusammengefasst, gemittelt und über die so ermittelten Durchschnittswerte das gleitende Mittel über Drei gelegt. Dabei blieben Tage, an denen Fieber, durchfällige Stühle oder andere Krankheitserscheinungen bestanden, ebenso wie die Perioden mit Salzsäure- und Milchsäurezusatz zur Nahrung einschliesslich entsprechender Nachperioden, unberücksichtigt.

In den Perioden, in denen wir Milchsäure zur Nahrung zusetzten, unterschieden wir jeweils eine Vor-, eine Säure- und eine I. und II. Nachperiode. In der Säure-

reperiode wurde in der von MARRIOTT (34) angegebenen Menge den beiden Milchmischungen Milchsäure zugesetzt. Die Dauer der Vorperioden betrug bei den einzelnen Säuglingen mindestens 7, höchstens 11 Tage, die Säureperioden mindestens 7, höchstens 12 Tage, die I. Nachperioden mindestens 3, höchstens 12 Tage und die II. Nachperioden mindestens 4, höchstens 11 Tage. Da die Perioden verschiedenen lang waren, wurden mit Hilfe der Kurventransformation die einzelnen Untersuchungsperioden der verschiedenen Säuglinge auf einen einheitlichen Zeitraum gebracht. Als einheitlicher Zeitraum wurden 120 Einheiten gewählt. Von den transformierten Werten ermittelten wir die Durchschnittswerte (Abbildung 2).

Alle Untersuchungsperioden, in denen Salzsäure der Nahrung zugesetzt wurde, waren 5 Tage lang. Von den einzelnen Perioden wurden die im täglichen Harn gefundenen organischen Säuren- und die Urin-pH-Werte zusammengefasst und die Durchschnittswerte ermittelt (Abbildung 3).

SIGNIFIKANZBERECHNUNG

Um die Unterschiede in der Ausscheidung der organischen Säuren und der Wasserstoffionenkonzentration des Urins bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch zu sichern, wurden die Differenzen der Mittelwerte einer Signifikanzberechnung unterworfen. Dieselben Prüfungen wurden mit den Ergebnissen der Salzsäure- und der Milchsäureperioden vorgenommen. Im einzelnen wurden die Differenzen der Mittelwerte zwischen den Säureperioden und den zugehörigen Vor- und Nachperioden auf ihre Signifikanz geprüft. Die Berechnung erfolgte nach folgenden Formeln:

1. Mittelwert M
$$M = \frac{\sum x}{n}$$

x = Wert für die einzelnen Untersuchungen

n = Anzahl der Untersuchungen

2. Mittlere Abweichung δ
$$\delta = \pm \sqrt{\frac{(x-M)^2}{n-1}}$$

3. Abweichung c oder t

$$c = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\delta_1^2}{n_1} + \frac{\delta_2^2}{n_2}}} \cdot \sqrt{\frac{n-2}{n}}$$

$$n = n_1 + n_2$$

Die Abweichungen c oder t dienen zum Aufsuchen der Wahrscheinlichkeit P in den wissenschaftlichen Tabellen GEIGY, Ausgabe 1955. Ist der Freiheitsgrad $n > 60$, so erfolgt die Ablesung in der Tabelle der c-Abweichung. Ist $n < 60$, so ist die Ablesung in der Tabelle der t-Abweichung vorzunehmen. Liegt P unter 0,05, d.h., ist die Wahrscheinlichkeit der Abweichung geringer als 5 %, so sehen wir sie als signifikant an. Liegt P über 0,05, so kann es sich um eine zufallsbedingte Abweichung handeln.

ERGEBNISSE

1. Organische Säurenausscheidung und die Wasserstoffionenkonzentration im Urin bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch

In Abbildung 1 (Seite 35) sind die organische Säurenausscheidung im Urin und das Urin-pH bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch dargestellt. Bei beiden Ernährungsformen liegen bis zum 10. Lebenstage die organischen Säurewerte gleich hoch; es werden zwischen 10 und 13 mÄq organische Säuren/qm/Lebenstag ausgeschieden. Bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen steigen die Werte langsam an und erreichen gegen Versuchsende am Ende der 11. Lebenswoche 15 mÄq/qm/Lebenstag. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen finden wir vom 11. Lebenstag bis zum Anfang der 3. Lebenswoche einen Anstieg der im Urin ausgeschiedenen organischen Säuren auf 18 mÄq/qm/Lebenstag. Dieser Wert wird bis zum Ende der 5. Lebenswoche beibehalten. Vom Anfang der 6. Lebenswoche bis zum Ende der 11. Lebenswoche schwanken die ausgeschiedenen organischen Säuren im Urin bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen zwischen 18 und 20 mÄq/qm/Lebenstag.

Betrachten wir jetzt die Wasserstoffionenkonzentration im Urin, so stellen wir bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen bis zum Anfang der 4. Lebenswoche ein zwischen pH 5 und 5,5 liegendes Urin-pH fest. Von der 4. - 11. Lebenswoche finden wir mit Werten zwischen 5,25 und 5,5 eine weitgehend konstante Wasserstoffionenkonzentration (Abbildung 1). Die Urin-pH-Werte der mit 4/5-Milch ernährten Säuglinge sind bemerkenswerterweise höher als bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen. Die pH-Werte bewegen sich zwischen pH 5,5 und 6 (Abbildung 1).

2. Harnsäureausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen

Die in Abbildung 4 (Seite 36) dargestellte Harnsäureausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen lässt bei beiden Ernährungsformen keinen deutlichen Unterschied erkennen. Bis zur 3. Lebenswoche beträgt die Ausscheidung von Harnsäure im Urin zwischen 4 und 5 mÄq/qm/Tag; ab der 4. Lebenswoche bis zum Versuchsende in der 11. Lebenswoche zwischen 6 und 7 mÄq/qm.

3. Kreatininausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen

Die Kreatininausscheidung im Urin bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen liegt in den ersten Lebenstagen bei 0,38 mÄq/Tag. Von da ab bis zum Versuchsende in der 11. Lebenswoche, steigt die Kreatininausscheidung dann kontinuierlich an und erreicht Endwerte bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen von 0,61 mÄq/Tag, bei den mit 4/5-Milch ernährten von 0,71 mÄq/Tag.

ERGÄNZENDE UNTERSUCHUNGEN

In ergänzenden Versuchen wurden die Auswirkungen a) eines Zusatzes von 10 %iger Milchsäure und b) eines Zusatzes von Salzsäure nach den Angaben von SCHEER zu den 1/2- bzw. 2/3- und 4/5-Milchmischungen auf die A.o.S. im Urin und auf das Urin-pH untersucht.

a) Bei Zusatz von Milchsäure zu den Milchmischungen (Abbildung 2, Seite 35) finden wir bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen in der Vorperiode eine A. o. S. von 12 mÄq/qm. In der Säureperiode steigen die Werte zunächst auf 16 mÄq/qm, gegen Ende der Säureperiode auf über 18 mÄq/qm an. In der I. und II. Nachperiode geht die Ausscheidung der organischen Säuren dann wieder auf 13 mÄq/qm zurück. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen werden in der Vorperiode durchschnittlich 17 mÄq organische Säuren/qm im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung erhöht sich während der Säureperiode langsam bis auf 22 mÄq/qm. In der I. und II. Nachperiode erfolgt dann ein Abfall auf Werte zwischen 17 und 19 mÄq/qm.

Von pH 5,5 bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen in der Vor-

periode sinkt die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes in der Säureperiode auf pH 5,25 ab. In der I. und II. Nachperiode erreicht das Urin-pH zunächst ein pH von 5,5 später Werte zwischen 5,5 und 5,75. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen beträgt das Urin-pH in der Vorperiode pH 5,75. In der Säureperiode sinkt es bis auf pH 5,0 und darunter ab. In der I. und II. Nachperiode kommt es dann wieder zu einem langsamen Anstieg bis auf pH 5,75.

b) Bei Zusatz von Salzsäure zu den Milchmischungen (Abbildung 3, Seite 36) steigt die A.o.S. bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen um 1 1/2 mÄq/qm in der Säureperiode gegenüber der Vorperiode an. Um den gleichen Betrag fällt die A.o.S. in der Nachperiode wieder ab. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen vermindert sich die A.o.S. dagegen in der Säureperiode gegenüber der Vorperiode um 1 1/2 mÄq/qm. In der Nachperiode steigt die A.o.S. dann allerdings um 3 mÄq/qm an.

Betrachten wir jetzt die zugehörigen Wasserstoffionenkonzentrationen, so lässt das Urin-pH in der Säureperiode gegenüber Vor- und Nachperiode eine stärkere Säuerung erkennen. Bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen sehen wir (Abbildung 3, Seite 36) eine Erniedrigung des Urin-pH von pH 5,4 auf 4,9, bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen von pH 6 in der Vorperiode auf pH 4,95 in der Säureperiode. In allen Nachperioden werden dann die Werte der Vorperioden fast immer wieder erreicht.

ERGEBNISSE DER SIGNIFIKANZBERECHNUNGEN

Die Signifikanzberechnung (Tabelle 1) zeigt, dass gesunde Säuglinge bei Ernährung mit 4/5-Milch mit Zusatz von 4 % Zucker signifikant mehr organische Säuren ausscheiden als bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch. Dagegen ist die Wasserstoffionenkonzentration im Harn bei der milchreicheren 4/5-Milchernährung statistisch gesichert geringer als bei 1/2- bzw. 2/3-Milchernährung.

Durch den Zusatz von Milchsäure zur Nahrung steigt sowohl bei Verfütterung von 1/2- bzw. 2/3-Milch als auch bei Ernährung mit 4/5-Milch die Ausscheidung der organischen Säuren und die Wasserstoffionenkonzentration im Harn statistisch reell gegenüber den Vor- und Nachperioden an.

Die Signifikanzprüfung der organischen Säureausscheidung in der Salzsäureperiode ergibt, dass die Wahrscheinlichkeit P bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen gegenüber den Vor- und Nachperioden grösser als 0,05 ist. Bei den Unterschieden der organischen Säureausscheidung kann es sich also um zufällige Abweichungen handeln. Statistisch reell ist

dagegen sowohl bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milchmischungen als auch bei den mit 4/5-Milchmischungen ernährten Säuglingen der Anstieg der Wasserstoffionen-konzentration in der Säureperiode.

TABELLE 1

	Wahrscheinlichkeit P	
	für die Mittelwerte der der organischen Säureausscheidung	für die Urin-pH- Mittelwerte
1. Bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch	< 0,001	< 0,001
2. Zwischen Säureperiode und Vor- und Nachperiode bei zusätzlicher Verabreichung von organischer Säure bei		
a) 1/2- bzw. 2/3-Milch- und	< 0,001	< 0,001
b) 4/5-Milchernährung	< 0,001	< 0,001
3. Zwischen Säureperiode und Vor- und Nachperiode bei zusätzlicher Verabreichung von anorganischer Säure bei		
a) 1/2- bzw. 2/3-Milch- und	> 0,05	< 0,05
b) 4/5-Milchernährung	> 0,05	< 0,001
Ein signifikanter Unterschied liegt vor, wenn $P \leq 0,05$ ist.		

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei den in unseren Versuchen verfütterten Nahrungen weisen die mit 4/5-Milch ernährten Säuglinge eine signifikant höhere A.o.S. im Urin auf als die mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten. Bei 4/5-Milchernährung nehmen die Säuglinge 40 % mehr Eiweiss auf als bei 1/2- bzw. 2/3-Milchernährung. Vermehrte Eiweissaufnahme führt zur vermehrten Bildung organischer Säuren, die mit dem Harn ausgeschieden werden müssen. Mit HOTTINGER (26, 27), BROCK (8, 9), KRUSE und STERN (31) und LANDSBERGER (32) machen auch wir die höhere Eiweissaufnahme bzw. den höheren Eiweissumsatz bei der milchreicheren Form der Ernährung, wie sie die 4/5-Milch darstellt, für die erhöhte A.o.S. im Urin verantwortlich.

Auffallend ist, dass bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen trotz einer hö-

heren A.o.S. im Harn gegenüber den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen ein höheres Urin-pH vorliegt. Die Urine sind demnach bei einer höheren A.o.S. im Harn weniger sauer. Dieses Ergebnis erscheint zunächst unverständlich. Überlegungen darüber, in welcher Form die organischen Säuren im Harn ausgeschieden werden, helfen uns weiter. Organische Säuren werden vorwiegend als Salze weniger als freie Säuren im Urin vorgefunden. Es sind dann Salze schwacher Säuren. Salze schwacher Säuren und starker Basen reagieren aber nach dem Massenwirkungsgesetz alkalisch. Die aktuelle Reaktion des Urins wird aber nicht allein durch die ausgeschiedenen organischen Säuren bestimmt. Sämtliche im Urin ausgeschiedenen Ionen sind daran beteiligt. Aufgabe unserer Untersuchungen war es nicht, festzustellen, wie weit das höhere Urin-pH bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen von den ausgeschiedenen organischen Säuren oder anderen Ionen abhängt. Es sollte nur aufgezeigt werden, dass eine höhere A.o.S. im Harn und ein weniger saures Urin-pH miteinander vereinbar sind.

Die vermehrt anfallenden organischen Säuren bei 4/5-Milchernährung vermag der Säuglingsorganismus, wie das Urin-pH zeigt, ohne weiteres zu kompensieren. Von Interesse sind die Ergebnisse bei Säuerung der Nahrung mit Milchsäure und Salzsäure. Wie ausgeführt, handelte es sich beim Zusatz von Milchsäure und Salzsäure um Mengen, wie sie in der Kinderheilkunde zur Herstellung von Säuremilchen üblich sind. Ähnlich wie FORSCHNER-BÖKE und HOTTINGER und HOTTINGER (19), aber im Gegensatz zu FASOLD (18), BUDDE (11) und BROCK (9) sahen auch wir bei Zusatz von Milchsäure zu den Milchmischungen eine Erhöhung der A.o.S. im Harn. Die Menge der ausgeschiedenen organischen Säuren bei mit 1/2- bzw. 2/3-Milch und 4/5-Milch ernährten Säuglingen war in den Säureperioden gegenüber Vor- und I. Nachperioden signifikant grösser. Das Urin-pH war bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen in der Periode des organischen Säurezusatzes dagegen weniger sauer geworden als bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen. Für die Abweichungen der Urin-pH-Mittelwerte in den Säureperioden von den Werten der Vor- und I. Nachperioden konnte bei beiden Ernährungsformen die Signifikanz nachgewiesen werden. Auch bei Zusatz von Salzsäure zur Milch zeigte der Urin bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen eine stärkere Säuerung als bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten. Die Urin-pH-Verschiebungen waren in den Säureperioden gegenüber Vor- und Nachperioden ebenfalls signifikant. Dagegen konnte für die organische Säureausscheidung in den einzelnen Perioden ein signifikanter Unterschied nicht festgestellt werden.

Der Zusatz von organischen Säuren zur Milch wurde in der Kinderheilkunde ursprünglich in der Annahme empfohlen, dass die zugeführte organische Säure im Stoffwechsel vollständig verbrannt wird. In unseren Versuchen stieg bei nur relativ kurzfristiger zusätzlicher Verabreichung von Milchsäure die A.o.S. im Urin

an. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen betrug die Steigerung an ausgeschiedenen organischen Säuren 8,6 %, bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen 29,9 %. Gleichzeitig wurde das Urin-pH bei beiden Ernährungsformen erniedrigt, und zwar stärker bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen. Das Urin-pH wurde bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen nur um ein Drittel gegenüber den mit 4/5-Milch ernährten zur sauren Seite hin verschoben.

Auffallend ist, dass trotz einer wesentlich stärkeren Ausscheidung von organischen Säuren bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglingen das Urin-pH eine geringere Verschiebung nach der sauren Seite zeigte. Bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen wird dagegen durch eine geringe Erhöhung der ausgeschiedenen organischen Säuren eine stärkere Verschiebung des Urin-pH nach der sauren Seite beobachtet. Die während der Säureperioden zusätzlich verabreichten Milchsäuremengen waren bei beiden Gruppen bezogen auf die Milchmenge gleich. Die mit 4/5-Milch ernährten Säuglinge mussten - vorausgesetzt, dass bei beiden Ernährungsformen der gleiche Anteil organischer Säuren resorbiert wurde - eine grössere Menge der aufgenommenen organischen Säuren verbrennen, um eine noch stärkere Störung des Säuren-Basenhaushaltes im Blut zu verhindern. Der dann noch zur Ausscheidung gelangende Teil organischer Säuren muss weitgehend wegen Mangel an Alkali als freie organische Säure im Urin ausgeschieden worden sein, denn nur so lässt sich die starke Verschiebung des Urin-pH bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen nach der sauren Seite hin erklären. Bei zusätzlicher Verabreichung von Salzsäure wurde ebenfalls bei den mit 4/5-Milch ernährten Säuglingen das Urin-pH weit stärker nach der sauren Seite verschoben als bei den mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass eine Ernährung mit 4/5-Milch an die Stoffwechselfunktionen und die Ausscheidungsorgane des jungen Säuglings höhere Anforderungen stellt als eine Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch. Bei einer zusätzlichen Verabreichung von Milchsäure oder von Salzsäure zur Nahrung sind die mit 1/2- bzw. 2/3-Milch ernährten Säuglinge leichter in der Lage, die vermehrt anfallenden Säuren abzubauen und auszuschcheiden, als die mit 4/5-Milch ernährten. Abgesehen von der stärkeren Belastung des Stoffwechsels bei zusätzlicher Verabreichung von organischer Säure stellt die dadurch hervorgerufene Erhöhung der A. o. S. einen erhöhten Energieverlust für den Säugling dar.

Nach unseren Untersuchungen ist für den Säuglingsorganismus eine zusätzliche Verabreichung von Milchsäure oder Salzsäure nicht unbedenklich. Wir stehen mit dieser Ansicht im Gegensatz zur vorherrschenden Meinung in der Paediatric. Unsere Versuche führten wir an Säuglingen im ersten Trimenon durch. Die Möglichkeit möchten wir nicht ausschliessen, dass ältere Säuglinge, bedingt durch eine

Reifung der Stoffwechselorgane, ein anderes Verhalten zeigen. Ein weiterer Einwand gegen unsere Ergebnisse bei Säuerung der Milch mit Milchsäure kann sich gegen die Kürze der Säureperioden richten. Man könnte anführen, dass es eventuell bei einer längerdauernden zusätzlichen Verabreichung von Milchsäure zu einer Anpassung des Säuglingsorganismus kommt und die organischen Säuren im Urin ihren ursprünglichen Wert wieder erreichen. Sollte sich der Säuglingsorganismus daran gewöhnen, so sehen wir auch dann in einer zusätzlichen organischen Säuerung der Nahrung keinen Nutzen für den jungen Säugling, da die gleichzeitig durchgeführten Stickstoffbilanzuntersuchungen keinerlei Verbesserung der Stickstoffresorption und Stickstoffretention erkennen lassen (DROESE und STOLLEY (16)). Unsere Untersuchungen bei zusätzlicher Verabreichung von Milchsäure geben uns keinen Hinweis für eine bessere Verbrennung der Milchsäure bei Zufuhr über einen Zeitraum von 10 Tagen. Im Gegenteil, gegen Ende der Säureperioden stieg bei allen untersuchten Säuglingen die Säureausscheidung an und erreichte ihre höchsten Werte.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Seit dem ersten Weltkrieg hat die Neigung, selbst junge Säuglinge mit milchreichen Mischungen zu ernähren, immer mehr an Boden gewonnen. Diese Entwicklung ist besonders durch die Überlegung gefördert worden, dass Kuhmilchmischungen in Halbmilchkonzentration verglichen mit Frauenmilch einen niedrigeren Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren, besonders an Cystin, aufweisen. Den Nachteil der schwereren Verdaulichkeit solcher kuhmilchreichen Mischungen, glaubte man, durch den Zusatz von organischen Säuren beseitigen zu können. Die Anwendung kuhmilchreicher, gesäuerter Milchmischungen beim jungen, gesunden Säugling ist schliesslich nicht unwesentlich durch das Angebot guter Fertigpräparate der Milchindustrie gefördert worden.

Nimmt man die Ausscheidung der organischen Säuren und die Wasserstoffionenkonzentration im Harn als Masstab für die Beurteilung von Nahrungen, so ergibt sich aus meinen Versuchen, dass die kuhmilchreichere Ernährung beim jungen Säugling mit einem stärkeren Anfall von sauren Produkten im Stoffwechsel verbunden ist. Die Funktionen des Verdauungsapparates, des Stoffwechsels und der Exkretionsorgane sind beim jungen Säugling auf die Muttermilch eingestellt. Die Muttermilch ist aber wesentlich ärmer an Eiweiss und an sauren Ionen. Jede Ernährung mit Kuhmilchmischungen bedeutet deshalb einen erhöhten Anfall von sauren Abbauprodukten im Stoffwechsel. v. PFAUNDLER (36) und später YLLPÖ (54) haben schon vor 50 Jahren gezeigt, dass sich junge Flaschenkinder verglichen mit Brustkindern in einer metabolischen **Acidose** befinden. Die im Vergleich

zur 1/2- bzw. 2/3-Milch- bei der 4/5-Milchernährung von mir beobachtete vermehrte Ausscheidung von organischen Säuren ist damit Ausdruck einer erhöhten Belastung des Stoffwechsels, in Sonderheit von Leber und Nieren. Eine solche stärkere Belastung der noch nicht ausgereiften Stoffwechselfunktionen durch kuhmilchreichere Mischungen erscheint aber nur dann vertretbar, wenn damit ein Defizit in der Nahrung zum Beispiel an schwefelhaltigen Aminosäuren ausgeglichen werden muss oder eine klinisch sichtbare Verbesserung der körperlichen Entwicklung oder der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen verbunden ist. Weder die Stoffwechselbilanzuntersuchungen, noch die klinischen Beobachtungen geben bei den von uns untersuchten Säuglingen einen Anhalt für eine solche Überlegenheit der milchreichen 4/5-Milchmischung gegenüber der milchärmeren 1/2- bzw. 2/3-Milchernährung. Wir ziehen daraus, wie schon früher SCHIFF (43), den Schluss, dass die derzeit übliche milchreichere Ernährung des jungen, gesunden Säuglings eine vermeidbare Belastung für den Organismus darstellt.

Diese Feststellung wird durch meine Untersuchungsergebnisse über die organische Säurenausscheidung und die Wasserstoffionenkonzentration im Harn nach Zusatz von Milchsäure zur 1/2- bzw. 2/3- und zur 4/5-Milchmischung noch erhärtet. Bei beiden Nahrungsformen kommt es nach dem Zusatz der Milchsäure zu den Milchmischungen nicht nur zu einem Anstieg der organischen Säurenausscheidung, sondern auch zu einer Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration im Harn. Die milchreich ernährten Säuglinge erreichen dabei mit pH 4,8 einen Sauregrad, bis zu dem selbst der Erwachsene nur im äussersten Fall seinen Harn zu säuern vermag. Durch den Zusatz von Milchsäure zur 4/5-Milch wird die Leistungsfähigkeit der Nieren, Säuren auszuschcheiden, überschritten. Ergänzende Untersuchungen zeigen nämlich, dass die Mehrzahl der Säuglinge am Ende der Säureperioden eine ausgesprochene metabolische Acidose mit Erniedrigung der Alkalireserve und Erhöhung des Reststickstoffs aufweist. Dieser durchaus negativen Wirkung der organischen Säuerung von Milchmischungen für den jungen, gesunden Säugling steht weder eine Verbesserung der Fett-, noch der Stickstoffretention und -resorption oder andere Vorteile gegenüber. Daraus ergibt sich, dass entgegen der derzeitigen Lehrmeinung in der deutschen Kinderheilkunde dem jungen Säugling durch Zusatz von Milchsäure zur Milchmischung die Verdauung nicht erleichtert wird, dafür aber die Stoffwechselfunktionen beträchtlich belastet werden. Diese Belastung ist um so grösser, je jünger der Säugling ist, und je milchreicher er ernährt wird. Schliesslich ist auch noch zu bedenken, dass die Ausscheidung organischer Säuren im Harn einen unnötigen Energieverlust darstellt.

BEUMER (2) hat die organische Säuerung der Milchmischungen besonders mit dem Hinweis darauf empfohlen, dass auf diesem Wege eine Verminderung der bakteriell ausgelösten Durchfallserkrankungen beim jungen Säugling erreicht werden könnte. Er nannte die Säuerung deshalb einen "antidyseptischen Sicherheitsfak-

tor". SCHIFF und MOSSE (45) haben schon 1924 nachgewiesen, dass bei Verwendung von gesäuerten Milchmischungen eine Säuresterilisation des Dünndarms nicht zu erreichen ist, sondern dass die sauren Milchmischungen, bevor sie im Dünndarm antibakteriell wirksam werden können, durch den Darmsaft im Duodenum neutralisiert werden. Der "antidyspeptische Sicherheitsfaktor" der Säuerung kann sich deshalb nur auf die Hemmung des Bakterienwachstums in der Milchmischung auswirken. Hier hat die Säuerung bei Verwendung von Frischmilch und bei unzulänglicher Kühlhaltung der Säuglingsnahrungen zweifellos eine gewisse Bedeutung. Ist aus den angegebenen Gründen bei jungen Säuglingen eine Säuerung der Milchmischung angezeigt, so erscheint sie nur bei Verfütterung von 1/2- bzw. 2/3-Milchmischungen vertretbar.

Meine Feststellung, dass die Säuerung für den jungen, gesunden Säugling keinen Nutzen, sondern eher eine Belastung darstellt, wirft die Frage auf, ob die heute allgemein übliche Verwendung gesäuerter Milchmischungen wenigstens für den ernährungsgestörten Säugling vorteilhaft ist. Der Stoffwechsel, besonders des jungen Säuglings, wird durch jede Durchfallserkrankung praktisch immer in Richtung der Acidose verändert. Es erscheint deshalb dringend erwünscht, die Zweckmässigkeit einer Behandlung durchfallsgestörter junger Säuglinge mit sauren Heilnahrungen einer experimentellen Nachprüfung zu unterziehen.

Wenn man den Zusatz organischer Säuren zu 1/2- bzw. 2/3-Milch für den jungen, gesunden Säugling unter gewissen Voraussetzungen noch diskutieren kann, so entbehrt der Zusatz von anorganischen Säuren, zum Beispiel von Salzsäure in Form der SCHEER'schen Cutanmilch, jeder Berechtigung. Die Ausscheidung organischer Säuren wird, wie meine Untersuchungen zeigen, durch den Zusatz von Salzsäure zu den Milchmischungen nicht nennenswert beeinflusst. Das Ansteigen der Wasserstoffionenkonzentration selbst bei der 1/2-Milchernährung auf Werte bis pH 4,5 zusammen mit einer Erythrocyturie und Cylindrurie schon bei zwei- bis dreitägiger Ernährung mit SCHEER'scher Cutanmilch zeigt die Gefahren eines solchen Zusatzes. Diese Feststellung findet ihre Ergänzung in der bei unseren Säuglingen regelmässig beobachteten starken metabolischen Acidose mit hohem Reststickstoff, hohem Chlor und niedriger Alkalireserve im Blut.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Überblick über die im Schrifttum vorliegenden Arbeiten über die Ausscheidung organischer Säuren im Harn von jungen Säuglingen gegeben.

Die Methoden zur Bestimmung organischer Säuren, der Wasserstoffionenkonzentration, des Kreatinins und der Harnsäure im Urin werden beschrieben, ihre Brauchbarkeit an Hand eingewogener Lösungen überprüft und ihre Fehlerbreite festgelegt.

Es wird über eigene Untersuchungen der täglichen Ausscheidung organischer Säuren und der Wasserstoffionenkonzentration im Harn von 21 gesunden, männlichen Säuglingen von der ersten Lebenswoche bis zum Abschluss des ersten Trimenon berichtet. Ergänzend wurden ausserdem das Kreatinin und bei zwei Säuglingen die Harnsäure im Urin bestimmt. Von diesen Säuglingen wurde die eine Gruppe mit 1/2- bzw. später 2/3-Milch unter Zusatz von 5 % Zucker und 2 % Mondamin bezogen auf die Gesamttrinkmenge, die andere Gruppe mit einer aus ungezuckerter, evaporierter Milch (Glücksklee) hergestellten 4/5-Milch unter Zusatz von 4 % Kochzucker ernährt.

Es wird festgestellt, dass gesunde Säuglinge bei Ernährung mit 4/5-Milch und 4 % Zucker signifikant mehr organische Säuren ausscheiden als bei Ernährung mit 1/2- und 2/3-Milch. Die Ursache hierfür wird in dem höheren Eiweissgehalt der milchreicheren Mischungen gesehen. Die Wasserstoffionenkonzentration im Harn ist dagegen bei der milchreicheren 4/5-Milchernährung statistisch gesichert kleiner als bei der 1/2- bzw. 2/3-Milchernährung. Die Gründe hierfür werden diskutiert. In der Kreatinin- und Harnsäureausscheidung lassen sich bei beiden Ernährungsformen keine sicheren Unterschiede erkennen.

In ergänzenden Untersuchungen wird die Wirkung eines Zusatzes von 10 %iger Milchsäure, wie er in der Kinderheilkunde zur Herstellung gesäuerter Milchmischungen üblich ist, und der Zusatz von Salzsäure, wie er in der SCHEER'schen Cutanmilch vorliegt, auf die Ausscheidung der organischen Säuren und die Wasserstoffionenkonzentration im Harn geprüft. Es zeigt sich, dass durch den Zusatz von Milchsäure zur Nahrung sowohl bei Ernährung mit 1/2- bzw. 2/3-Milch als auch bei Ernährung mit 4/5-Milch die Ausscheidung der organischen Säuren und die Wasserstoffionenkonzentration statistisch reell gegenüber den Vor- und Nachperioden, in denen die gleichen Milchmischungen ungesäuert gegeben werden, ansteigen.

In der Salzsäureperiode sind die beobachteten Unterschiede in der organischen Säureausscheidung statistisch nicht zu sichern. Statistisch reell erhöht ist dagegen die Wasserstoffionenkonzentration, gleichgültig ob die Säuglinge milchreiche oder milcharme Mischungen erhielten.

In den Schlussfolgerungen wird nach Betrachtung der Stoffwechselbesonderheiten des jungen Säuglings wahrscheinlich gemacht, dass die milchreicheren Mischungen für den Stoffwechsel und die Nieren des jungen, gesunden Säuglings eine Belastung darstellen, ohne darüber hinaus klinisch oder stoffwechselphysiologisch erkennbare Vorteile zu bieten. Diese Belastung wird durch den Zusatz von Milchsäure noch weiter gesteigert. Die Zweckmässigkeit der derzeitig in der deutschen Kinderheilkunde gebräuchlichen gesäuerten Milchmischungen wird diskutiert. Die Anwendung von mit Salzsäure gesäuerten Milchmischungen wird für junge Säuglinge in jeder Form abgelehnt.

ANHANG

LITERATURANGABEN

- (1) v. BERNUTH, F. und DUKEN, J.:
Arch. f. Khkd. 80, 241, 1927
- (2) BEUMER, H.:
Dtsch. Med. Wschr. 44, 1930
- (3) Lo BIANCO, S.:
Lattante 24, 781, 1953
- (4) BICKEL, H. und SOUCHON, F.:
Beihefte zum Arch. f. Khkd., 31. Heft, Ferd. Enke
Verlag Stuttgart, 1955
- (5) BRAHDY, M. B.:
Amer. Journ. Dis. Childr. 33, 451, 1927
- (6) BRANNING, W. S.:
Journ. Clin. Investigation 21, 101, 1942
- (7) BROCK, J.:
Zschr. Klin. Med. 101, 51, 1925
- (8) BROCK, J.:
Zschr. f. Khkd. 39, 44, 1925
- (9) BROCK, J.:
Zschr. f. Khkd. 41, 378, 1926
- (10) BROCK, J. und HOFFMANN, A.:
Zschr. f. Khkd. 48, 585, 1930
- (11) BUDDE, O.:
Zschr. f. Khkd. 41, 370, 1926
- (12) Mc CANCE, R. A. und v. FINCK, M. A.:
Arch. Dis. Childr. 22, 200, 1947
- (13) CSAPO:
Orv. Hetil 12 - 13, 1933
- (14) DIRR, K.:
Quantitatives Arbeiten in der Klinik, 3. Aufl., 1951
- (15) DROESE, W.:
Helv. Paed. Acta 10, 97, 1955
- (16) DROESE, W. und STOLLEY, H.:
Münch. Med. Wschr. 45, 1960
- (17) FASOLD, H.:
Zschr. f. Khkd. 50, 651, 1930
- (18) FASOLD, H.:
Zschr. f. Khkd. 51, 247, 1931
- (19) FORSCHNER-BÖKE, H. und HOTTINGER, A. und G.:
Mschr. f. Khkd. 53, 153, 1932

- (20) GAMBLE: Amer. Journ. Dis. Childr. 28, 1924 zitiert nach
BUDDÉ, O. (11) und LANDSBERGER, M. (32)
- (21) GÖBEL, F.: Zschr. f. Khkd. 34, 94, 1923.
- (22) GROSSE-BROCKHOFF, F.: Einführung in die Pathologische Physiologie, Springer-Verlag, 1950
- (23) GYÖRGY, P.: Jahrb. f. Khkd. 99, 109, 1922
- (24) GYÖRGY, P.: Fed. Proc. 18, 0, 1959
- (25) HINSBERG, K. und LANG, K.:
Med. Chemie, Urban & Schwarzenberg Verlag,
1951, 2. Auflage
- (26) HOTTINGER, A.: Mschr. f. Khkd. 30, 497, 1925
- (27) HOTTINGER, A. und HOTTINGER, G.:
Mschr. f. Khkd. 52, 204, 1932
- (28) HYTTEN, F. E.: Amer. J. Clin. Nutrit. 7, 1959
- (29) Klinische Photometrie mit dem Pulfrich-Photometer, 3. Aufl., 1951
- (30) KOSTER und RABEK: Biochem. Acta 5, 1950
- (31) KRUSE, F. und STERN, A.: Zschr. f. Khkd. 45, 346, 1928
- (32) LANDSBERGER, M.: Zschr. f. Khkd. 39, 597, 1925
- (33) LEHMANN, G.: Die Wasserstoffionenmessung, Joh. Ambrosius Barth
Verlag, Leipzig, 1942, 2. Auflage
- (34) Mc KIM MARRIOTT, W.: Infant Nutrition. A Textbook of Infant feeding for
Students and Practitioners of Medicine, 1930
- (35) MUROMA, U.: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim 20, 1, 1935
- (36) v. PFAUNDLER, M.: Arch. f. Khkd. 41, 161, 1905
- (37) RÄTHÄ: Acta paediatr. 28, 390, 1941
- (38) SALGE, B.: Zschr. f. Khkd. 5, 111, 1912
- (39) SCHEER, K.: Jahrb. f. Khkd. 97, 130, 1922
- (40) SCHEER, K.: Klin. Wschr. 3, 113, 1928
- (41) SCHEER, K., MÜLLER, F. und SALOMON, A.:
Jahrb. f. Khkd. 106, 85, 1924

- (42) SCHIAVINI, A. und NEBBIA, L.:
Minerva pediatr. 8, 1082, 1956
- (43) SCHIFF, E.:
Mschr. f. Khkd. 15, 593, 1919
- (44) SCHIFF, E. und GOTTSTEIN, W.:
Jahrb. f. Khkd. 107, 99, 1924
- (45) SCHIFF, E. und MOSSE, K.:
Beihefte zum Jahrbuch f. Khkd., Heft 3, 1924
- (46) SIWE:
Sv. Läk. sällsk. 60, 157, 1934
- (47) van SLYKE und PALMER:
Journ. of biol. chem. 41, 567, 1920
- (48) SMITH, A.H., BARNES, D.J., MEYER, C.E. und KAUCHER, M.:
Journ. Nutrit. 20, 255, 1940
- (49) SMITH, C.A.:
The Physiology of the Newborn Infant, 2.ed.,
Charles C. Thomas - Publisher, Springfield -
Illinois - USA, 1951
- (50) SMITH, H.W.:
The Kidney, Structure and Function in Health and
Disease. New York, Oxford University 1951
- (51) STENSTRÖM:
Acta paediatr. 1, 381, 1922
- (52) STOLY, H. und DROESE, W.:
Mschr. f. Khkd. 106, 104, 1958
- (53) Wissenschaftliche Tabellen GEIGY, 1953 und 1955
- (54) YLLPÖ, A.:
Zschr. f. Khkd. 14, 268, 1916. Acta paediatr.
3, 235, 1924
- (55) ZWEYMÜLLER, E. und McCANCE, R.A.:
Mschr. f. Khkd. 107, 134, 1959

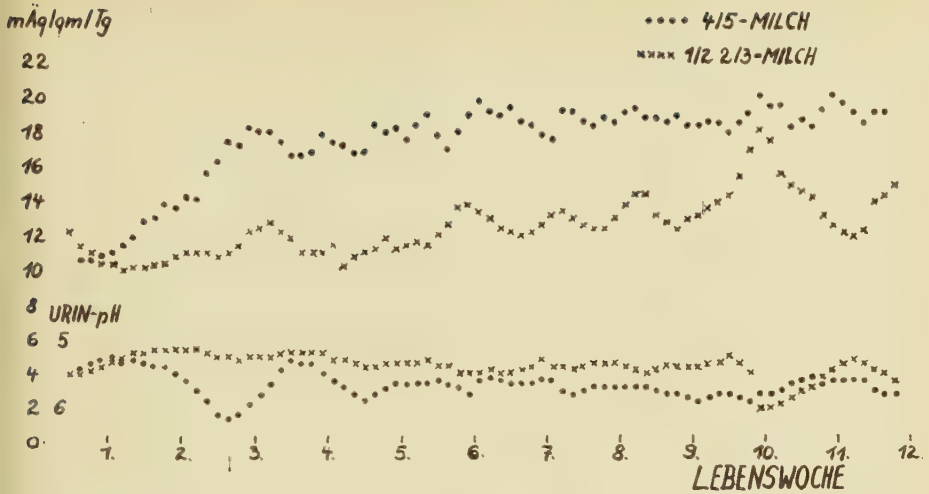


ABBILDUNG 1: Ausscheidung von organischen Säuren im Harn in mÄq/qm/Tag (Gleitendes Mittel über Drei) und Urin-pH (Gleitendes Mittel über Drei)

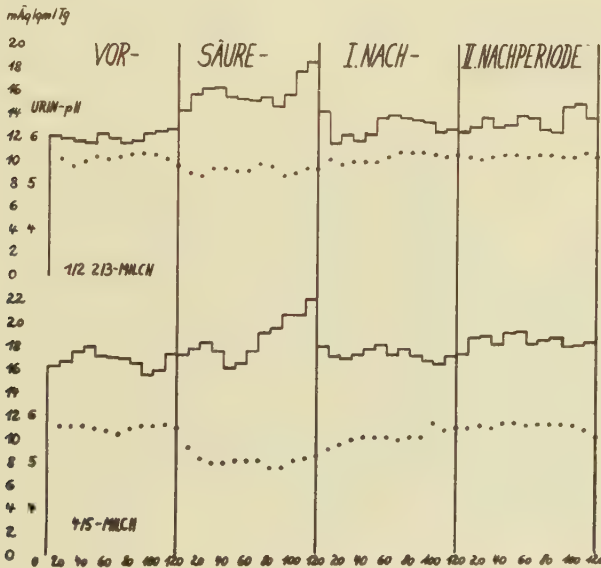


ABBILDUNG 2: Ausscheidung von organischen Säuren im Harn und Urin-pH bei Zufuhr von Milchsäure

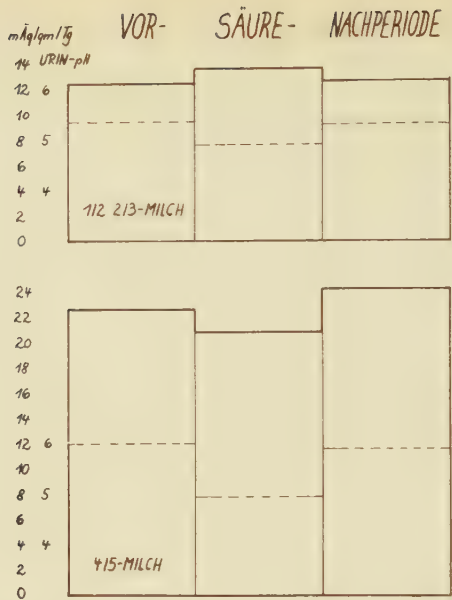


ABBILDUNG 3: Ausscheidung von organischen Säuren im Harn und Urin-pH bei Zufuhr von Salzsäure

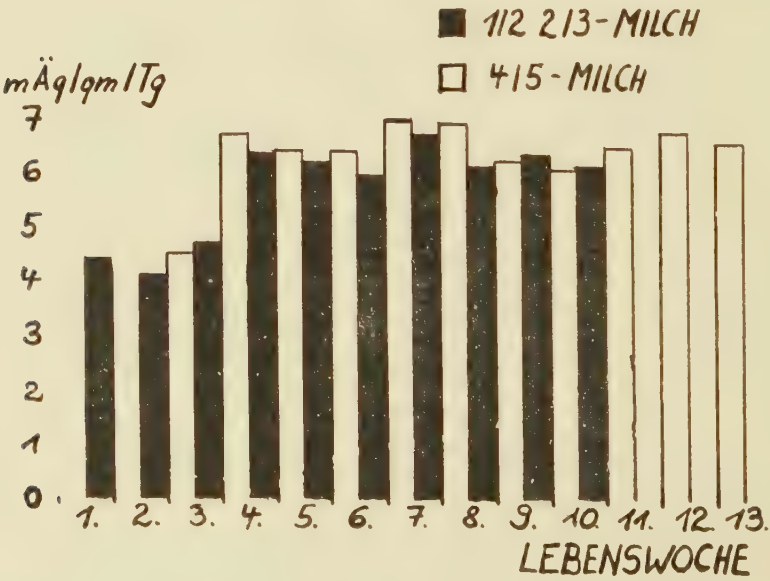


ABBILDUNG 4: Harnsäureausscheidung im Urin

Für die Überlassung des Themas und die grosszügige
Unterstützung gebührt mein Dank Herrn Professor
Dr. W. DROESE sowie Fräulein Dr. H. STOLLEY.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 2. Mai 1932 in Böhmisches Leipa (Sudetenland) als Sohn des Büchsenmachermeisters Josef Heyer und seiner Ehefrau Marie, geb. Hübner, geboren. Von 1938 bis Mai 1945 besuchte ich an dem gleichen Ort die ersten vier Klassen der Volksschule und die ersten drei Klassen der Oberschule für Jungen. Im November 1945 konnte ich den Besuch der Oberschule in Suhl (Thüringen) fortsetzen. An der Staatlichen Oberschule in Suhl legte ich im Sommer 1950 das Abitur ab. Nach einjähriger praktischer Tätigkeit am Kreiskrankenhaus in Suhl begann ich im Herbst 1951 mit dem Studium der Medizin an der Humboldt-Universität in Berlin. Dort studierte ich bis zum achten Semester. Im neunten Semester setzte ich das Studium der Medizin in Göttingen fort. Die letzten beiden Semester absolvierte ich in München. Im Juni 1957 legte ich an der Universität München die ärztliche Prüfung ab. Von September 1957 bis Ende August 1959 war ich als Medizinalassistent an den Städtischen Krankenanstalten am Biederstein und an der Chirurgischen Privatklinik Dr. F. Rinecker in München und am Kreiskrankenhaus Schongau/Oberbayern tätig. Mit Wirkung vom 1. September 1959 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Schongau/Oberbayern.



